

## ISOQUINOLINOL DERIVATIVE AND MEDICINE

Patent Number: JP4193867  
Publication date: 1992-07-13  
Inventor(s): KIHARA MASARU; others: 01  
Applicant(s): NIPPON SHINYAKU CO LTD  
Requested Patent: ☐ JP4193867  
Application Number: JP19900318994 19901123  
Priority Number(s):  
IPC Classification: C07D217/24; A61K31/47  
EC Classification:  
Equivalents:

PURPOSE: To obtain an antidepressant  
new compound and having excellent effect

CONSTITUTION: A medicine is obtained  
where R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are H or halogen, except when both are  
halogen, except when both are halogen, except when both are  
permissible salt, e.g. 2-ethyl-4-(3,4-dihydroisoquinolinol-2-yl)  
ingredient. The compound expressed by formula I

II (X is halogen) with a 0-valent transition metallic complex or intramolecularly cyclizing the aforementioned  
compound expressed by formula II by the intramolecular Grignard reaction using metallic Mg or metallic Li.  
The compound expressed by formula I except when R<sup>1</sup> is methyl is a new compound.

3  
isoquinolinol derivative containing a  
ion of noradrenaline.  
expressed by formula I (X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup>  
alkyl) and its pharmacologically  
isoquinolinol as a principal  
a compound expressed by formula

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平4-193867

⑮ Int. Cl.<sup>5</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成4年(1992)7月13日

C 07 D 217/24  
A 61 K 31/47

AAK

6701-4C  
7252-4C

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全10頁)

⑭ 発明の名称 イソキノリノール誘導体及び医薬

⑯ 特 願 平2-318994

⑰ 出 願 平2(1990)11月23日

⑱ 発 明 者 木 原 勝 徳島県徳島市佐古6番町12番7号

⑲ 発 明 者 守 時 英 喜 徳島県徳島市北矢三町4丁目8番7-8号

⑳ 出 願 人 日本新薬株式会社 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

㉑ 代 理 人 弁理士 片 岡 宏 外1名

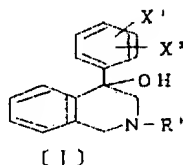
明 細 書

1. 発明の名称

イソキノリノール誘導体及び医薬

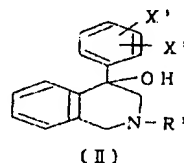
2. 特許請求の範囲

(1) 次の一般式〔I〕で表わされるイソキノリノール誘導体及びその薬理学的に許容される塩を主成分とする抗うつ剤。



ここに、X¹、X²は、同一又は異なって、水素又はハロゲンを表す。ただし、X¹とX²が同時に水素である場合を除く。R¹は炭素数1～3のアルキルを表す。

(2) 次の一般式〔II〕で表されるイソキノリノール誘導体及びその薬理学的に許容される塩。

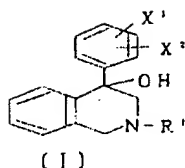


ここに、X¹、X²は、同一又は異なって、水素又はハロゲンを表す。ただし、X¹とX²が同時に水素である場合を除く。R²は炭素数2～3のアルキルを表す。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、次の一般式〔I〕で表されるイソキノリノール誘導体及びその薬理学的に許容される塩に関する。



ここに、 $X^1$ 、 $X^2$  は、同一又は異なって、水素又はハロゲンを表す。ただし、 $X^1$  と  $X^2$  が同時に水素である場合を除く。 $R^1$  は炭素数 1~3 のアルキルを表す。

本発明に係る上記化合物は、抗うつ作用を示し、医薬品として有用である。

#### [従来の技術]

精神神経系の疾病に、ノルアドレナリン、セロトニン、ドーパミン等の体内モノアミン類の酸化酵素阻害作用を有する薬物が有効であることは、これまで知られていた。これらの臨床的事実から、うつ病の成因に、脳の特定部位におけるモノアミンの絶対的又は相対的欠乏が関与していると考え

られていた。この説には、有力な反対説も提唱されたが、モノアミンの取り込み阻害作用を有する薬物に抗うつ作用があることは確かめられている。

モノアミンの取り込みを阻害してうつ病を改善する薬物としては、これまで、例えば、三環系のもので、ノルアドレナリンを比較的選択的に阻害するデシプラミン (desipramine)、ノルアドレナリン、セロトニン及びドーパミンを非選択的に阻害するノミフェンシン (nemifensine)、等が知られていた。これらは抗うつ剤として使用されているが、より広範囲の汎用性が求められ、また血中半減期の長い、バイオアベイラビリティの高い安定した化合物が求められていた。

#### [発明が解決しようとする課題]

本発明者らはイソキノリノール誘導体に上記目的に適う抗うつ作用のある物質を捜し出し、先に特許出願した (特開平 1-290779号)。本発明者らは更にこの系統の化合物中により強い作用のある化合物を求め、研究を重ねていた。

その結果、本発明化合物が優れたモノアミン取

3

り込み阻害活性を有することを見出したものである。

#### [課題を解決するための手段]

本発明の要旨は、本発明に係る化合物がその特有の性質として有する優れたノルアドレナリン取り込み阻害活性にある。

本発明に係る一般式 (I) で表される化合物は、例えば、本原らの文献 (Heterocycles, 29, 957 (1989)) に記載された公知の化合物を含むが、本発明に係る薬理活性を明らかにした文献はない。

本発明化合物のうち、一般式 (II) で表される化合物は、文献未記載の新規化合物であって、本発明はこれら新規化合物自体についての発明を含むものである。

本発明化合物はまた、後に詳述するように光学活性体を含むものである。

本発明化合物の構造について詳述する。

一般式 (I) において、 $X^1$ 、 $X^2$  として示されるハロゲンとしては、塩素、フッ素、臭素、溴素等を挙げることができる。本発明化合物におい

4

ては、 $X^1$  及び  $X^2$  が同時に水素である化合物を含むことはない。

$R^1$  として表されるアルキルとしては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル等を挙げることができる。

本発明化合物としては、後に実施例として記載する化合物のほか、下記のを挙げることができる。

2-メチル-4-(3-プロモフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-イソキノリノール

2-メチル-4-(3,4-ジプロモフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-イソキノリノール

2-エチル-4-(3,4-ジプロモフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-イソキノリノール

2-プロピル-4-(3,4-ジプロモフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-イソキノリノール

2-イソプロピル-4-(3,4-ジプロモフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-イソキノリノール

2-エチル-4-(4-プロモフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-イソキノリノール

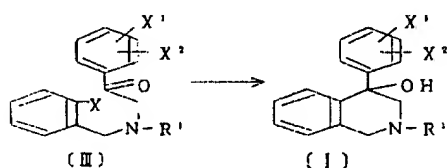
5

6

2-プロピル-4-(4-ブロモフェニル)-1,2,3,4-テ  
トラヒドロ-4-イソキノリノール  
2-イソプロピル-4-(4-ブロモフェニル)-1,2,3,  
4-テトラヒドロ-4-イソキノリノール  
2-エチル-4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テ  
トラヒドロ-4-イソキノリノール  
2-プロピル-4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,4-  
テトラヒドロ-4-イソキノリノール  
2-イソプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-1,2,  
3,4-テトラヒドロ-4-イソキノリノール  
2-メチル-4-(3-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テ  
トラヒドロ-4-イソキノリノール  
2-メチル-4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1,2,3,  
4-テトラヒドロ-4-イソキノリノール  
2-エチル-4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1,2,3,  
4-テトラヒドロ-4-イソキノリノール  
2-プロピル-4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1,2,  
3,4-テトラヒドロ-4-イソキノリノール  
2-イソプロピル-4-(3,4-ジフルオロフェニル)-  
1,2,3,4-テトラヒドロ-4-イソキノリノール

7

## 〔第1製法〕



式中、 $X'$ 、 $X''$ 、 $R'$  は、前記と同じ。 $X$  はハロゲンを表す。

この反応は、一般式〔III〕を還元することにより行うことができる。 $X$ として表されるハロゲンとしては、塩素、フッ素、臭素、ヨウ素等を挙げることができる。〔III〕をテトラキストリフェニルホスフィンニッケルやテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムのような零価の遷移金属錯体と反応させるか、又は金属マグネシウムや金属リチウムを用いる分子内グリニャール反応により分子内還元して製造することができる。

この場合の反応溶媒は特に限定されることはな

本発明化合物の塩としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸の塩、酒石酸、マレイン酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸の塩等を挙げることができる。

本発明化合物は、例えば、以下のような方法によって製造することができる。

本発明化合物は、例えば Heterocycles, 29, 957 (1969)に記載の方法等により製造することができる。

本発明化合物を製造するにあたっては、例えば、以下のような方法をとることができる。

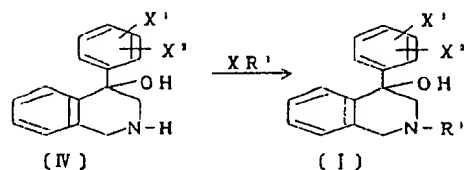
(以下次頁)

8

いが、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルホスホルトリアミド、テトラヒドロフラン、ジエチニール等を挙げることができる。

この場合の反応温度及び時間は、種々の条件を勘案して設定することができる。

## 〔第2製法〕



式中、 $X'$ 、 $X''$ 、 $R'$  は、前記と同じ。 $X$  はハロゲンを表す。

本発明化合物は、上記一般式〔IV〕で表される2級アミン化合物を、 $X R'$ で表されるハロゲン化物等と反応させることにより製造することができる。この反応においては、一般に少過剰のハロゲン化物(例、アルキルクロリド、アルキルブロ

9

ミド、アルキルヨーグaidなど)等を用い、適当な不活性溶媒(例、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサソ、アセトン等)中、適当な塩基(例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の各種アルカリ、トリエチルアミン等の各種アミン)の存在下、0~200℃の温度範囲で数時間~数十時間実施すればよい。

本発明化合物を医薬として投与する場合、本発明化合物はそのまま又は医薬的に許容される無毒性かつ不活性の担体中に、例えば0.1%~99.5%、好ましくは0.5%~90%含有する医薬組成物として、人を含む動物に投与される。

担体としては、固形、半固形、又は液状の希釈剤、充填剤、及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。医薬組成物は、投与単位形態で投与することが望ましい。本発明医薬組成物は、経口投与、組織内投与、局所投与(経皮投与等)又は経直腸的に投与することができる。これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。例えば、経口投与が特に好ましい。

## 11

カプセル剤は、まず上述のようにして粉末状となつた末剤や散剤あるいは錠剤の項で述べるように顆粒化したものを、例えばゼラチンカプセルのようなカプセル外皮の中へ充填することにより製造される。滑沢剤や流動化剤、例えばコロイド状のシリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、固形のポリエチレングリコールのようなものを粉末状態のものに混合し、然るのちに充填操作を行うこともできる。崩壊剤や可溶化剤、例えばカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、を添加すれば、カプセル剤が摂取されたときの医薬の有効性を改善することができる。

また、本品の微粉末を植物油、ポリエチレングリコール、グリセリン、界面活性剤中に懸濁分散し、これをゼラチンシートで包んで軟カプセル剤とすることができる。錠剤は粉末混合物を作り、顆粒化もしくはスラグ化し、ついで崩壊剤又は滑

抗うつ剤としての用量は、年齢、体重、等の患者の状態、投与経路、病気の性質と程度等を考慮した上で調整することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明の有効成分量として、1日あたり、1mg~1g/日/ヒトの範囲が、好ましくは10mg~200mg/日/ヒトの範囲が一般的である。場合によっては、これ以下でも足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。また1日1~3回に分割して投与することが望ましい。

経口投与は固形又は液状の用量単位、例えば、末剤、散剤、錠剤、嚥下剤、カプセル剤、顆粒剤、懸濁剤、液剤、シロップ剤、ドロップ剤、舌下錠その他の剤型によって行うことができる。

末剤は活性物質を適当な細かさにするることにより製造される。散剤は活性物質を適当な細かさとし、ついで同様に細かくした医薬用担体、例えば澱粉、マンニトールのような可溶性炭水化物その他と混合することにより製造される。必要に応じて風味剤、保存剤、分散剤、着色剤、香料その他のものを混じてもよい。

## 12

沢剤を加えたのち打錠することにより製造される。粉末混合物は、適当に粉末化された物質を上述の希釈剤やベースと混合し、必要に応じ結合剤(例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールなど)、溶解遅延化剤(例えば、パラフィンなど)、再吸収剤(例えば、四級塩)や吸着剤(例えばベントナイト、カオリン、リン酸ジカルシウムなど)をも併用してもよい。粉末混合物は、まず結合剤、例えばシロップ、澱粉糊、アラビアゴム、セルロース溶液又は高分子物質溶液で湿らせ、ついで篩を強制通過させて顆粒とすることができる。このように粉末を顆粒化するかわりに、まず打錠機にかけたのち、得られる不完全な形態のスラグを破砕して顆粒にすることも可能である。

このようにして作られる顆粒は、滑沢剤としてステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク、ミネラルオイルその他を添加することにより、互いに付着することを防ぐことができる。このように滑沢

化された混合物をついで打錠する。

また薬物は、上述のように顆粒化やスラグ化の工程を経ることなく、流動性の不活性担体と混合したのちに直接打錠してもよい。シラックの密閉被膜からなる透明又は半透明の保護被膜、糊や高分子材料の被覆、及び、ワックスよりなる膜上被覆の加きも用いる。

他の経口投与剤型、例えば溶液、シロップ、エリキシルなどもまたその一定量が薬物の一定量を含むるように用量単位形態にすることができる。シロップは、化合物を適当な香味水溶液に溶解して製造され、またエリキシルは非毒性のアルコール性担体を用いることにより製造される。懸濁剤は、化合物を非毒性担体中に分散させることにより処方される。可溶化剤や乳化剤（例えば、エトキシ化されたイソステアリアルアルコール類、ポリオキシエチレンソルビトールエステル類）、保存剤、風味賦与剤（例えば、ペパミント油、サッカリン）その他もまた必要に応じ添加することができる。

： 5

直腸投与は、化合物を低融点の水に可溶又は不溶の固体、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級エステル類（例えばバルミチン酸ミリスチルエステル）及びそれらの混合物を混じた坐剤を用いることによって行うことができる。

（以下次頁）

必要とあらば、経口投与のための用量単位処方ではマイクロカプセル化してもよい。該処方ではまた被覆をしたり、高分子・ワックス等中にうめこんだりすることにより作用時間の延長や持続放出をもたらすこともできる。

非経口的投与は、皮下・筋肉又は静脈内注射用としたところの液状用量単位形態、例えば溶液や懸濁剤の形態を用いることによって行うことができる。これらのものは、化合物の一定量を、注射の目的に適合する非毒性の液状担体、例えば水性や油性の媒体に懸濁し又は溶解し、ついで該懸濁液又は溶液を滅菌することにより製造される。又は、化合物の一定量をバイアルにとり、そののち該バイアルとその内容物を滅菌し密閉してもよい。投与直前に溶解又は混合するために、粉末又は凍結乾燥した有効成分に添えて、予備的のバイアルや担体を準備してもよい。注射液を等張にするために非毒性の塩や塩溶液を添加してもよい。さらに安定剤、保存剤、乳化剤のようなものを併用することもできる。

1 6

#### 【実施例】

以下に実施例等を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 参考例 1

#### 4-クロロ-N-エチル-N-(2-ヨードベンジル) フェナシルアミン

N-エチル-2-ヨードベンジルアミン 862mgのジオキサン10ml溶液に4-クロロフェナシルブロマイド 386mgを加え、室温で3時間攪拌する。生成した白い沈殿をろ過して除き、常圧を留去すると粗生成物 1067 mg を得た。これをフラッシュクロマトグラフィーで精製し、淡黄色油状物 547 mg を得た。

質量分析値  $C_{17}H_{17}ClIN_2O$ として

計算値 413.0044 ( $M^+$ )

実測値 413.0009

計算値 415.0015 ( $M^{++}$ )

実測値 415.0025

IR (KBr) : 1686  $cm^{-1}$  (C=O)

## 参考例 2

4-クロロ-N-(2-ヨードベンジル)-N-(n-プロピル)フェナシルアミン

N-(n-プロピル)-2-ヨードベンジルアミンと、4-クロロフェナシルブロマイドから参考例 1 と同様にして標記化合物を取得した。

質量分析値  $C_{16}H_{19}ClINO$  として

計算値 427.0199 ( $M^+$ )

実測値 427.0157

IR (KBr):  $1685\text{ cm}^{-1}$  ( $C=O$ )

## 参考例 3

4-クロロ-N-(2-ヨードベンジル)-N-(i-プロピル)フェナシルアミン

N-(i-プロピル)-2-ヨードベンジルアミンと、4-クロロフェナシルブロマイドから参考例 1 と同様にして標記化合物を取得した。

質量分析値  $C_{16}H_{19}ClINO$  として

計算値 427.0200 ( $M^+$ )

実測値 427.0150

IR (KBr):  $1682\text{ cm}^{-1}$  ( $C=O$ )

19

質量分析値  $C_{16}H_{17}FINO$  として

計算値 383.5177 ( $M^+$ )

実測値 378.0368

IR (KBr):  $1673\text{ cm}^{-1}$  ( $C=O$ )

## 参考例 6

4-ブロモ-N-(2-ヨードベンジル)-N-メチルフェナシルアミン

N-メチル-2-ヨードベンジルアミンと、4-ブロモフェナシルブロマイドから参考例 5 と同様にして標記化合物を得た。

質量分析値  $C_{16}H_{17}BrINO$  として

計算値 442.9399 ( $M^+$ )

実測値 442.9349

計算値 444.9382 ( $M^{2+}$ )

実測値 444.9402

IR (KBr):  $1677\text{ cm}^{-1}$  ( $C=O$ )

## 参考例 7

4-クロロ-N-(2-ヨードベンジル)-N-メチルフェナシルアミン

N-メチル-2-ヨードベンジルアミンと、4-クロ

## 参考例 4

3,4-ジクロロ-N-(2-ヨードベンジル)-N-(i-プロピル)フェナシルアミン

N-(i-プロピル)-2-ヨードベンジルアミンと、3,4-ジクロロフェナシルブロマイドから参考例 1 と同様にして標記化合物を取得した。

質量分析値  $C_{16}H_{17}Cl_2INO$  として

計算値 460.9809 ( $M^+$ )

実測値 460.9767

IR (KBr):  $1688\text{ cm}^{-1}$  ( $C=O$ )

## 参考例 5

4-フルオロ-N-(2-ヨードベンジル)-N-メチルフェナシルアミン

N-メチル-2-ヨードベンジルアミン 775mg のジオキサン 10ml 溶液に p-フルオロフェナシルブロマイド 340mg を加え、室温で 5 時間攪拌する。精製した白い沈澱をろ過して除き、希媒を留去すると粗生成物 756mg を得る。これをフラッシュクロマトグラフィーで精製し、白色針状結晶の標記化合物 415mg を得た。

20

ロフェナシルブロマイドから参考例 5 と同様にして標記化合物を得た。

質量分析値  $C_{16}H_{15}ClINO$  として

計算値 398.9886 ( $M^+$ )

実測値 398.9819

## 参考例 8

3,4-ジクロロ-N-(2-ヨードベンジル)-N-メチルフェナシルアミン

N-メチル-2-ヨードベンジルアミンと、3,4-ジクロロフェナシルブロマイドから参考例 5 と同様にして標記化合物を得た。

質量分析値  $C_{16}H_{13}Cl_2INO$  として

計算値 432.9497 ( $M^+$ )

実測値 432.9464

## 実施例 1

4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-イソキノリノール

NiCl<sub>2</sub> 317 mg、Zn 160 mg、Ph<sub>3</sub>P 1281mg を、二頸コルベンに入れ、窒素置換する。無水無酸素 DMF 10ml を加え 55℃ で 10 分間攪拌する。参考例

21

22

1で得た化合物 505mgの無水無酸酢酸DMF 溶液 2.5 mlを加え、55~56℃で10時間攪拌する。反応混合物を2%塩酸で pH 2 とし、エーテルで洗浄する。水層を濃アンモニア水でアルカリ性とし、クロロホルム抽出する。クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去すると、粗生成物 342 mgが得られた。これを分取 TLC (以下「PLC」という) (SiO<sub>2</sub> n-ヘキサノン酢酸エチルエステル 3:1) で精製して目的化合物の無色結晶 30 mgを得た。

塩酸塩 白色針状結晶。 融点 204~207℃  
 元素分析値 (C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NOCl · HClとして)  
 計算値 (%) C : 62.97 H : 5.91 N : 4.32  
 実測値 (%) C : 62.78 H : 5.83 N : 4.36  
 IR (KBr) : 3294 cm<sup>-1</sup> (OH) (遊離塩基)

## 実施例 2

2-(n-プロピル)-4-(4-クロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-イソキノリノール

実施例 1と同様にして標記化合物を得た。  
 塩酸塩 無色針状結晶。

融点 187~192℃ (分解)

元素分析値 (C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClNO · HClとして)  
 計算値 (%) C : 63.91 H : 6.26 N : 4.14  
 実測値 (%) C : 63.97 H : 6.34 N : 3.97  
 IR (KBr) : 3077 cm<sup>-1</sup> (OH)

## 実施例 3

2-(i-プロピル)-4-(4-クロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-イソキノリノール

実施例 1と同様にして標記化合物を得た。

塩酸塩 白色針状結晶。

融点 209~213℃ (分解)

元素分析値 (C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClNO · HClとして)  
 計算値 (%) C : 63.91 H : 6.26 N : 4.14  
 実測値 (%) C : 63.86 H : 6.31 N : 4.08  
 IR (KBr) : 3450 cm<sup>-1</sup> (OH)

## 実施例 4

4-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(i-プロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-イソキノリノール

実施例 1と同様にして標記化合物を得た。  
 塩酸塩 白色針状結晶。

## 2 3

融点 202~205℃ (分解)

元素分析値 (C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClNO · HClとして)  
 計算値 (%) C : 58.01 H : 5.41 N : 3.78  
 実測値 (%) C : 58.21 H : 5.49 N : 3.54  
 実施例 5

4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-イソキノリノール

参考例 5 で得た化合物 208mgの無水THP 溶液 4 mlを二頸コルベンに入れ窒素置換する。-78℃に冷却し、0.44 mlのn-BuLi (1.5Mヘキサン溶液)を加え、10分間攪拌する。反応混合物をエーテル抽出し、エーテル層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去すると粗生成物 174mgが得られた。これをPLC (SiO<sub>2</sub> 酢酸エチルエステル-クロロホルム 3:1) で精製して目的化合物の黄白色結晶 82mgを得た。これを白色針状結晶の塩酸塩に導いた。

融点 216~219℃ (分解)

元素分析値 (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>FNNO · HClとして)  
 計算値 (%) C : 65.42 H : 5.83 N : 4.77  
 実測値 (%) C : 65.69 H : 5.90 N : 4.85

## 2 4

IR (KBr) : 3245 cm<sup>-1</sup> (OH) (遊離塩基)

## 実施例 6

4-(4-ブロモフェニル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-イソキノリノール

実施例 5と同様にして標記化合物を得た。

塩酸塩 白色針状結晶。

融点 193~202℃ (分解)

元素分析値 (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>BrNO · HClとして)  
 計算値 (%) C : 54.18 H : 4.83 N : 3.95  
 実測値 (%) C : 54.69 H : 4.85 N : 3.89  
 IR (KBr) : 3233 cm<sup>-1</sup> (OH) (遊離塩基)

## 実施例 7

4-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-イソキノリノール

実施例 5と同様にして標記化合物を得た。

塩酸塩 白色針状結晶。

融点 230.5~233.5℃

元素分析値 (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>ClNO · HClとして)  
 計算値 (%) C : 61.95 H : 5.52 N : 4.52  
 実測値 (%) C : 61.66 H : 5.56 N : 4.37



$\lambda$  R (KBr) : 3127  $\text{cm}^{-1}$  (OH)

#### 実施例 8

4-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-1,2,3,

4-テトラヒドロ-4-イソキノリノール

NiCl<sub>2</sub> 1038mg, Zn 536 mg, Ph<sub>3</sub>P 4302 mgを二頸コルベンに入れ窒素置換する。無水無酸素DMF 40mlを加え、55℃で20分間攪拌する。参考例 8 で得た化合物1780mgの DMF 5ml溶液を加え、55℃で10時間攪拌した。反応混合物を2%塩酸で pH 2 とし、エーテル洗浄した。水層を濃アンモニア水でアルカリ性とし、クロロホルム抽出する。クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して粗生成物を得た。これを、PLC (SiO<sub>2</sub>, 酢酸エチル-ヘキサン 1:1) で生成して目的化合物の微黄色油状物 362mgを得た。

質量分析値 (C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N Oとして)

計算値 307.0528

実測値 307.0497

〔薬理活性〕

#### 1. ノルアドレナリン収縮に及ぼす影響

27

得られた収縮の濃度反応曲線から被験薬物の非存在下及び存在下の最大収縮の50%の収縮を引き起こす濃度 (50%反応濃度: E C<sub>50</sub>) から pE<sub>50</sub>値 ( $-\log(\text{E C}_{50})$ ) を求めた。

結果を下表に示した。本発明化合物の薬理効果が明白である。

表

被験薬物 R <sup>1</sup> = Me	pE <sub>50</sub> 値 (倍率)		薬物濃度		
	3	10	30	100	300 × 10 <sup>-7</sup>
3,4-ジクロロ	7.20 (8.7)	7.43 (14.8)	7.35 (12.3)	7.22 (9.1)	6.87 (4.1)
4-クロロ	7.60 (20.4)	7.88 (38.9)	7.77 (30.2)	---	---
4-ブロモ	7.77 (10.2)	7.85 (11.2)	7.88 (13.2)	7.84 (12.0)	7.90 (13.8)
4-フルオロ	7.25 (3.7)	7.60 (8.3)	7.65 (8.3)	7.78 (12.6)	7.46 (6.0)

#### 2. 強制水泳法

抗うつ剤の評価方法の一つである強制水泳法に

よって、本発明化合物の薬理作用を検定した。

ポルソルトらの方法 (Forsolt et al, Eur J.

本発明化合物の薬理活性をみるために、摘出ラット肛門尾骨筋標本におけるノルアドレナリン収縮に及ぼす影響を調べた。

体重 200~250 g の雄性ウィスター系ラットを1群5匹として用いた。ラット肛門尾骨筋を標準的なギレスピー (Gillespie) の方法 (1972) に従って摘出し標本とし、Tyrode 液を満たした内容10 mlの組織槽に懸垂した。標本の上端を等張力性トランスデューサーに接続して 0.3~0.5 g の初期張力を負荷した。標本の槽内には通気し、37℃に保った。

2時間安定化させた後、プロプラノロール10<sup>-7</sup> M 及びコカイン10<sup>-5</sup> M 存在下にノルアドレナリン10<sup>-8</sup>~3×10<sup>-8</sup> M を累積的に組織槽に添加し、標本の収縮をペンレコーダーに記録した。よく洗浄し標本の張力がもとのレベルに回復した後、種々の濃度の被験薬物を30分間処置し、被験薬物存在下のノルアドレナリン収縮を同様にして記録して、ノルアドレナリン収縮に対する被験薬物の影響を調べた。

28

Psarmacol. 47, 379 ~ 391, (1978)) に準じて実験を行った。実験動物としてWistar系雄性ラットを各群10匹ずつ、実験装置して直径18cm、高さ40 cmのステンレス製シリンドラーを用いた。シリンドラーには、25℃の水を入れた (水深17cm)。

本試験は2セッションからなる。第一セッションではラットを15分間シリンドラー内で強制水泳させ、セッション終了後薬物を腹腔内投与した。この23時間後に再び薬物を腹腔内投与し、投与1時間後にラットを再びシリンドラー内に入れ第二セッション (5分間) を行った。第二セッションにおけるラットの不動時間を測定した。

結果を下表に示す。本発明化合物 (一般式 (I) で R<sup>1</sup> がメチルで X<sup>1</sup> が4-クロロ、X<sup>2</sup> が水素の化合物) は、2~5 mg/kgの用量で有意に不動時間を短縮し、対照薬のデシプラミンの約10倍の強さを示した。本発明化合物の抗うつ作用が明らかである。

表

試験薬物	コントロール	デシプラミン	4-クロロ体
投与量 (mg/kg)	---	20mg/kg	2 5
不動時間 (秒)	162.1	50.9**	59** 47.7**

\*\*=  $P < 0.01$ 

## 〔毒性〕

本発明化合物（一般式〔1〕で $R^1$ がメチルで $X^1$ が4-クロロ、 $X^2$ が水素の化合物）は、2～5mg/kgの用量で有）をマウス（各4匹）に腹腔内投与したとき、その $LD_{50}$ 値は、200mg/kg以上であった。デシプラミンの $LD_{50}$ 値は、100mg/kgであることがわかっている。本発明化合物の毒性は、極めて弱い。

## 〔立体配置〕

本発明化合物のうち実施例1で取得した化合物を光学異性体分離カラムを用いたHPLC法で、 $[\alpha]_D$ 、プラスと、 $[\alpha]_D$ 、マイナスとに分割した。絶対配置は、CDスペクトル励起子カイラリティ法によりR体とS体であると決定した。

3 1

ヒドロキシプロピルセルロース	4mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
タルク	2mg

## 製剤例2

製剤例1と同様に、本発明化合物（一般式〔1〕で $R^1$ がメチルで $X^1$ が4-クロロ、 $X^2$ が水素の化合物）の2gをとり、乳糖70g、コーンスターチ30gと均一に混合したのち、これに16%のヒドロキシプロピルセルロース溶液25mlを加え、攪拌造粒を行った。これを乾燥後整粒し、ステアリン酸マグネシウム2g、タルク2gを加えて混合し、ロータリー打錠機にて錠剤とした。

特許出願人 日本新薬株式会社  
代理人 弁理士 片岡 宏（他1名）

3 3

これらのものの薬理作用を検討したところ、R体には薬理効果があったが、S体には薬理効果が全くみられなかった。天然のノルアドレナリンはR体であることが判っており、本発明化合物のうち薬理効果を有するものは、天然ノルアドレナリンと同じ絶対配置を有するものであることが判明した。

## 〔製剤例〕

## 製剤例1

本発明化合物（実施例1の物質）の2gをとり、乳糖70g、コーンスターチ30gと均一に混合したのち、これに16%のヒドロキシプロピルセルロース溶液25mlを加え、攪拌造粒を行った。これを乾燥後整粒し、ステアリン酸マグネシウム2g、タルク2gを加えて混合し、ロータリー打錠機にて錠剤とした。

処方1錠 110mg中

本発明化合物	2mg
乳糖	70mg
コーンスターチ	30mg

3 2

手続補正書（自発）  
平成3年3月27日  
平成 年 月 日

## 特許庁長官 殿

## 1. 事件の表示

平成2年特許願第318994号

## 2. 発明の名称

イソキノリノール誘導体及び医薬

## 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

名称 (415)日本新薬株式会社

取締役社長 阿 萬 英 昭

## 4. 代理人

居所 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

日本新薬株式会社内

氏名 (6136)弁理士 片 岡 宏

居所 同 所

氏名 (8658)弁理士 安 富 康 男

## 5. 補正命令の日付

自発補正

## 6. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄



7. 補正の内容

(1) 明細書第30頁第2行に

「Wister」とあるのを、

「ウイスター(Wistar)」に訂正する。

(2) 明細書第31頁の下から12行目、11行目にかけ

である、

「は、2～5 mg/kgの用量で有）」

を削除する。

以上